

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FENTERİN 500 mg oral çözelti hazırlamak için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir saşede;

Etkin madde:

Sapropterin dihidroklorür 500 mg (384 mg sapropterine eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Potasyum sitrat 173,9 mg (her saşe 1,6 mmol (62,7 mg) potasyum içerir.)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti hazırlamak için toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FENTERİN fenilketonürisi (FKÜ) olan ve bu tedaviye yanıt verdiği gösterilmiş yetişkinlerde ve her yaştan pediatrik hastalarda hiperfenilalaninemi (HFA) tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.2).

FENTERİN tetrahidrobiopterin (BH4) eksikliği olan ve bu tedaviye yanıt verdiği gösterilmiş yetişkinlerde ve her yaştan pediatrik hastalarda hiperfenilalaninemi (HFA) tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.2).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

FENTERİN tedavisi, FKÜ ve BH4 eksikliği tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalı ve izlenmelidir.

Kan fenilalanin düzeyinin yeterli kontrolü ve beslenme dengesinin sağlanması için FENTERİN tedavisi sırasında diyet ile alınan fenilalanin ve toplam protein alımının aktif denetimi gerekir.

FKÜ ya da BH4 eksikliği nedeniyle gelişen HFA kronik bir durum olduğundan, tedaviye yanıt gösterildikten sonra FENTERİN uzun süreli kullanılır.

FKÜ

Yetişkin ve pediyatrik FKÜ hastalarında FENTERİN başlama dozu 10 mg/kg vücut ağırlığı olup, günde bir kez kullanılır. Doz, hekim tarafından belirlenen yeterli kan fenilalanin düzeyinin sağlanması ve korunması için 5-20 mg/kg/gün aralığında ayarlanır.

BH4 eksikliği

BH4 eksikliği bulunan yetişkin ve pediyatrik hastalardaki FENTERİN başlangıç dozu, toplam günlük doz, 2 ile 5 mg/kg vücut ağırlığı arasındadır. Doz günde toplam 20 mg/kg'a kadar ayarlanabilir.

20 kg'ın üzerindeki hastalar için, vücut ağırlığına göre günlük doz, en yakın 100 mg'a yuvarlanmalı veya azaltılmalıdır.

Yanıtın saptanması

Kan fenilalanin düzeyinin sürekli yüksek olması sonucu pediyatrik hastalarda geri dönüşümsüz nörolojik bozuklukların klinik göstergelerinin ve yetişkinlerde psikiyatrik bozukluklar ve bilişsel kusurların ortaya çıkmasının önlenmesi için FENTERİN tedavisine olabildiğince erken başlanması önemlidir.

Tedaviye yanıt FENTERİN tedavisi ardından kan fenilalanin düzeyindeki düşüş ile saptanır. Kan fenilalanin düzeyleri tedaviye başlamadan önce ve önerilen başlangıç dozu ile başlanan FENTERİN tedavisinin birinci haftasının sonunda kontrol edilmelidir. Kan fenilalanin düzeylerinde tatminkar bir düşüş saptanmazsa, FENTERİN dozu haftalık olarak en yüksek 20 mg/kg/gün olacak biçimde artırılır ve kan fenilalanin düzeyleri bir aylık periyotta haftalık olarak devamlı izlenir. Bu periyotta diyet ile alınan fenilalanin miktarı sabit tutulmalıdır.

Tatminkar yanıt, kan fenilalanin düzeyinde $\geq$ % 30 azalma ya da hastanın hekimi tarafından belirlenen terapötik kan fenilalanin düzeyi hedefine ulaşılması olarak tanımlanır. Tanımlanan bir aylık test periyodunda bu yanıt düzeyine ulaşamamış hastaların tedaviye yanıt vermediği düşünülmeli ve bu hastalara FENTERİN tedavisi uygulanmamalıdır.

FENTERİN tedavisine yanıt verdiği saptanan hastalarda doz tedavi yanıtına göre 5 - 20 mg/kg/gün aralığında ayarlanır.

Her doz ayarlamasından 1 ya da 2 hafta sonra, tedavi eden hekimin yönlendirmesiyle kan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin kontrol edilmesi ve daha sonra da sık aralıklarla izlenmesi önerilir. FENTERİN tedavisi gören hastalar fenilalanin kısıtlı diyetle devam etmelidir ve düzenli klinik değerlendirme yapılmalıdır (kan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin, besin alımının ve psikomotor gelişiminin izlenmesi gibi).

Doz ayarlaması

FENTERİN tedavisi kan fenilalanin düzeylerini istenen terapötik düzeyin altına düşürebilir. Kan fenilalanin düzeyinin istenen terapötik aralıkta tutulabilmesi için, sapropterin dozunun ayarlanması ya da diyetteki fenilalanin alımının değiştirilmesi gerekebilir.

Her bir doz ayarlamasından 1-2 hafta sonra özellikle çocuklarda kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri test edilmeli ve tedavi eden hekimin yönlendirmesi ile daha sonra da sık izlenmelidir.

FENTERİN tedavisi sırasında kan fenilalanin düzeyinde yeterli kontrol sağlanmadığı gözlemlendiğinde, FENTERİN dozunda ayarlama yapılmadan önce hastanın tedaviye ve diyetle uyumu gözden geçirilmelidir.

FENTERİN tedavisi yalnızca hekim kontrolünde sonlandırılmalıdır. Kan fenilalanin düzeyleri artabileceğinden daha sık izlem gerekebilir. Kan fenilalanin düzeyinin istenen terapötik düzeyde korunması için diyet değişikliği gerekebilir.

Uygulama şekli:

Emilimi artırmak için FENTERİN yemekle birlikte alınmalıdır.

FKÜ hastaları için, FENTERİN günde bir kez ve tercihen sabah olmak üzere her gün aynı zamanda alınmalıdır.

BH4 eksikliği olan hastalar için toplam günlük doz 2 ya da 3'e bölünerek gün içerisinde dağıtılarak alınır.

Çözelti, hazırlandıktan sonra 30 dakika içinde alınmalıdır. Kullanılmayan herhangi bir solüsyon kullanımdan sonra atılmalıdır.

20 kg üstü vücut ağırlığındaki hastalar

Alınması gereken sayıda saşe 120-240 mL su içeren bir bardak veya bir kap içine konur ve çözülene kadar karıştırılır.

20 kg'a kadar vücut ağırlığındaki çocuklar

20 kg'a kadar olan çocuklar için sadece 100 mg toz içeren saşe kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinlerde ve çocuklarda pozoloji aynıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda FENTERİN'in güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda FENTERİN kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

FENTERİN'in güvenliliği ve etkililiği 65 yaş üzerindeki hastalarda değerlendirilmemiştir. Yaşlı hastalarda FENTERİN kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da bölüm 6.1’de listelenmiş herhangi bir yardımcı maddeye karşı hipersensitivite.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diyete bağlı alım

FENTERİN tedavisi gören hastalar fenilalanin kısıtlı diyetle devam etmelidir ve düzenli klinik değerlendirme yapılmalıdır (kan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin, besin alımının ve psikomotor gelişiminin izlenmesi gibi).

Düşük kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri

Fenilalanin-tirozin-dihidroksi-L-fenilalanin (DOPA) metabolik yolağında sürekli ve tekrarlayıcı disfonksiyon, vücut proteinlerinde ve nörotransmitter sentezinde eksikliğe yol açabilir. Bebeklikte uzun süreli düşük kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri nörolojik gelişimde bozulma ile ilişkili bulunmuştur. Kan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin yeterli kontrolü ve beslenme dengesinin sağlanması için FENTERİN tedavisi sırasında diyet fenilalanin ve toplam protein alımının aktif denetimi gerekir.

Sağlık problemleri

Kan fenilalanin düzeyleri artabileceğinden diğer hastalıkların tedavisi sırasında hekim gözetiminde olunması önerilir.

Konvülziyon bozuklukları

Levodopa ile tedavi alan hastalara FENTERİN reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. BH4 eksikliği olan hastalarda levodopa ve sapropterinin birlikte kullanımları sırasında konvülziyon, konvülziyonun şiddetlenmesi, eksitabilite ve iritabilite artışı görülmüştür.

Tedavinin sonlandırılması

Tedavinin sonlandırılması üzerine, tedaviye başlangıç seviyesinin üzerinde kan fenilalanin seviyesinde artış ile tanımlanan yoksunluk oluşabilir.

Bu tıbbi ürün her şaşede 1,6 mmol (62,7 mg) potasyum içerir. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri (örn. metotreksat, valproik asit, fenobarbital, trimetoprim) ile eşzamanlı kullanım çalışılmamış olmakla birlikte, bu gibi ilaçlar BH4 metabolizmasını bozabilir. FENTERİN kullanılırken bu ilaçlar alındığında dikkatli olunmalıdır.

BH4 nitrik oksit sentetaz için bir kofaktördür. FENTERİN ile eşzamanlı olarak topikal olarak uygulananlar da dahil olmak üzere vazodilatasyona yol açan ilaç kullanılırken dikkatli

olunmalıdır; nitrik oksit (NO) metabolizmasını etkileyen ya da klasik NO verici ilaçlar (örn. gliseril trinitrat (GTN), izosorbid dinitrat (ISDN), sodyum nitroprusid (SNP), molsidomin), fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri (örn. sildenafil, vardenafil, tadalafil) ve minoksidil.

FENTERİN eşzamanlı olarak levodopa kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

BH4 eksikliği olan hastalarda levodopa ve sapropterinin birlikte kullanımları sırasında konvülsiyon, konvülsiyonun şiddetlenmesi, eksitabilite ve iritabilite artışı görülmüştür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğum kontrolüyle ilgili hiçbir veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

FENTERİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Makul sayıdaki gebede ve FKÜ'den etkilenmiş kadınlardaki canlı doğumda (300 – 1.000 arasında) yapılan Maternal Fenilketonüri Kolabrasyon Çalışmasından elde edilen, hastalığa bağlı maternal ve/veya embriyofetal risk ile ilgili mevcut veri; 600 mikromol/L üzerinde kontrol altında olmayan fenilalanin seviyelerinin nörolojik, kardiyak, fasiyel dismorfizm ve gelişme anomalilerinin çok yüksek insidansı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir.

Maternal kan fenilalanin düzeyleri gebelik öncesi ve sırasında çok dikkatli biçimde kontrol altında tutulmalıdır. Maternal fenilalanin düzeyleri gebelik öncesi ve sırasında dikkatli biçimde kontrol altında tutulmazsa anne ve fetus için zararlıdır. Bu hasta grubunda gebelik öncesi ve gebelik sürecince hekim tarafından denetlenen diyet fenilalanin alımının kısıtlanması ilk tedavi seçeneğidir.

FENTERİN kullanımı yalnızca sıkı diyet denetimi ile kan fenilalanin düzeyinin yeterince düşürülemediği olgularda düşünülmelidir. Gebe kadınlarda kullanımında dikkatli olunması gerekir.

Laktasyon dönemi

Sapropterin ve metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirme sırasında FENTERİN kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Preklinik çalışmalarda, sapropterinin erkek ve kadın fertilitesi üzerinde etkisi görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FENTERİN'in araç ve makine kullanımı üzerinde hiç etkisi bulunmamaktadır ya da önemsiz etkisi bulunmaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Sapropterin dihidroklorür ile yapılan klinik çalışmalarında sapropterin dihidroklorür (5 - 20 mg/kg/gün) ile tedavi edilmiş, 4 yaş ve üzeri 579 hastanın yaklaşık %35'inde advers olay gözlenmiştir. En sık bildirilen advers olaylar baş ağrısı ve rinore olmuştur.

Başka bir klinik çalışmada, sapropterin dihidroklorür (10 veya 20 mg/kg/gün) tedavisi alan 4 yaş altı 27 çocuğun yaklaşık %30'unda advers olay gözlenmiştir. En sık bildirilen advers olaylar "amino asit seviyesinin azalması" (hipofenilalaninemi), kusma ve rinittir.

Advers olayların listesi

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki istenmeyen etkiler saptanmıştır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hipersensitivite reaksiyonları (ciddi alerjik reaksiyonları da içeren) ve döküntü

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipofenilalaninemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Rinore

Yaygın: Faringolaringeal ağrı, nazal konjesyon, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, kusma, karın ağrısı, hazımsızlık, bulantı

Bilinmiyor: Gastrit, özofajit

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda advers olayların sıklık, tür ve ciddiyeti temelde yetişkinlerdekiyle benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

FENTERİN'in önerilen en yüksek dozunun (20 mg/kg/gün) üzerinde kullanımında baş ağrısı ve sersemlik bildirilmiştir. Doz aşımı tedavisi semptomlara yönelik olmalıdır. 100 mg/kg'lık (maksimum önerilen dozun 5 katı) tek bir supra-terapötik dozu olan bir çalışmada QT aralığı kısalması (-8.32 ms) gözlenmiştir; önceden var olan kısalmış QT aralığına sahip hastaları (örneğin, ailevi kısa QT sendromlu hastalar) tedavi ederken bu durum dikkate alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim kanalı ve metabolizma ürünleri, Çeşitli sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri

ATC kodu: A16AX07

Etki mekanizması

Hiperfenilalaninemi (HFA) tanısı kan fenilalanin düzeyinin anormal yükselmesi ile konulur. Genellikle fenilalanin hidroksilaz enzimi (Fenilketonüri, FKÜ durumunda) ya da 6R-tetrahidrobiopterin (6R-BH4) biyosentezi ya da rejenerasyonunda rol oynayan enzimlerinde (BH4 eksikliği durumunda) otozomal resesif mutasyonları nedeniyle ortaya çıkar. BH4 eksikliği, BH4 biyosentezi ya da yenilenmesi sırasında rol oynayan beş enzimden birini kodlayan genlerde mutasyon ya da kopma sonucu ortaya çıkan bir grup hastalıktır. Her iki durumda da fenilalanin etkin biçimde tirozin amino asidine dönüşemeyerek kandaki düzeyi artar.

Sapropterin, fenilalanin, tirozin ve triptofan hidroksilazların kofaktörü olan, doğal olarak oluşan 6R-BH4'ün sentetik bir formülasyonudur.

BH4 tedavisine yanıt veren FKÜ hastalarında FENTERİN tedavisinin gerekçesi, fenilalanin hidroksilaz aktivitesini artırmaktır; böylece kan fenilalanin düzeyinin azaltılması ya da korunması, fenilalanin birikiminin önlenmesi ya da azaltılması ve diyet ile fenilalanin alımına karşı toleransın artışına yetecek kadar fenilalanin oksidatif metabolizması artırılacak ya da yerine konacaktır. BH4 eksikliği olan hastalarda FENTERİN tedavisinin gerekçesi, BH4 eksikliğinin giderilmesi ve fenilalanin hidroksilaz aktivitesinin yerine konmasıdır.

Klinik etkililik

Sapropterin dihidroklorür Faz III klinik geliştirme programı FKÜ hastalarında yürütülmüş 2, randomize, plasebo kontrollü çalışma içermektedir. Bu çalışmaların sonuçları, kan fenilalanin düzeyini düşürmede ve diyet fenilalanin toleransını artırmada sapropterin dihidroklorür etkililiğini göstermektedir.

Taramada kan fenilalanin düzeyinin yüksek bulunduğu kontrolsüz fenilketonürlü 88 hastada 10 mg/kg/gün dozda sapropterin dihidroklorür tedavisi plaseboya göre kan fenilalanin düzeyini anlamlı olarak düşürmüştür. Başlangıçta sapropterin dihidroklorür ve plasebo gruplarında kan fenilalanin düzeyleri benzerdir ve ortalama $\pm$ SS değerleri sapropterin dihidroklorür grubunda 843 ± 300 $\mu\text{mol/L}$ ve 888 ± 323 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. 6 haftalık tedavi sonrasında başlangıca göre kan fenilalanin düzeylerindeki ortalama $\pm$ SS düşüş sapropterin dihidroklorür grubunda (n=41) 236 ± 257 $\mu\text{mol/L}$, plasebo grubunda (n=47) 2.9 ± 240 $\mu\text{mol/L}$ olmuştur ($p<0,001$). Başlangıç kan fenilalanin düzeyi ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalardan sapropterin dihidroklorür kullananların % 41,9(13/31) ve plasebo kullananların %13,2'sinde (5/38) fenilalanin düzeyi 6 haftalık çalışma sonunda 600 $\mu\text{mol/L}$ düzeyinin altına düşmüştür ($p=0,012$).

10 haftalık plasebo kontrollü diğer bir çalışmada, kan fenilalanin düzeyi stabil fenilalanin kısıtlı diyet ile kontrollü 45 fenilketonürlü hastası (fenilalanin ≤ 480 $\mu\text{mol/L}$) 3:1 oranında sapropterin dihidroklorür 20 mg/kg/gün (n=33) ya da plasebo (n=12) tedavisine randomize edilmiştir. 3 hafta sonra sapropterin dihidroklorür 20 mg/kg/gün tedavisi ile fenilalanin düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır; bu grupta başlangıca göre ortalama $\pm$ SS fenilalanin düzeyi düşüşü 149 ± 134 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$) olmuştur. 3 hafta sonra sapropterin dihidroklorür ve plasebo grubundaki hastalar fenilalanin kısıtlı diyetle devam etmişler ve diyet ile fenilalanin alımı kan fenilalanin düzeyi <360 $\mu\text{mol/L}$ olacak biçimde standart fenilalanin destekleri artırılmış ya da azaltılmıştır. Diyetteki fenilalanine tolerans açısından sapropterin dihidroklorür tedavi grubunda plaseboya göre anlamlı fark görülmüştür. Diyetteki fenilalanin toleransında artış ortalama $\pm$ SS farkı sapropterin dihidroklorür 20 mg/kg/gün grubunda $17,5 \pm 13,3$ mg/kg/gün ve plasebo grubunda $3,3 \pm 5,3$ mg/kg/gün olmuştur ($p=0,006$). Sapropterin tedavi grubunda tedavi sırasında toplam fenilalanin toleransı ortalama $\pm$ SS $38,4 \pm 21,6$ mg/kg/gün olurken bu grupta başlangıçtaki tolerans $15,7 \pm 7,2$ mg/kg/gün olarak saptanmıştır.

Pediyatrik popölasyon

Sapropterin dihidroklorürün 7 yaşı altındaki pediyatrik hastalarda güvenliğı, etkililiğı ve popölasyon farmakokinetiğı iki açık-uçlu çalışmada incelenmiştir.

Çalışmalardan ilki FKÜ tanısı konmuş 4 yaşı altındaki çocuklarda çok merkezli, açık uçlu, randomize ve kontrollü bir çalışmadır.

26 haftalık çalışma periyodunda, 10 mg/kg/gün sapropterin dihidroklorür ile birlikte fenilalanin kısıtlı diyet (n=27) veya sadece fenilalanin kısıtlı diyet (n=29) alan 4 yaşı altındaki 56 pediyatrik FKÜ hastası, 1:1 randomize edilmiştir.

26 haftalık çalışma periyodunda, tüm hastaların gözlem altındaki diyetle bağı alım aracılığıyla kan fenilalanin düzeylerini 120-360 µmol/L (≥ 120 ile < 360 µmol/L arası olarak tanımlanmış) aralığında tutmaları amaçlanmıştır. Eğer yaklaşık 4 hafta sonrasında, bir hastanın fenilalanin toleransı başlangıca göre $>20\%$ artmamış olursa, sapropterin dihidroklorür dozu tek bir basamakla 20 mg/kg/gün'e arttırılmıştır.

Bu çalışmanın sonucu, fenilalanin kısıtlı diyet ile birlikte sapropterin dihidroklorürün 10 veya 20 mg/kg/gün günlük dozunda kullanımının, yalnızca diyetle bağı fenilalanin kısıtı ile kıyaslandığında kan fenilalanin düzeyini hedeflenen aralıkta tutarken (≥ 120 ile < 360 µmol/L arası) diyetle bağı fenilalanin toleransında istatistiksel olarak belirgin ilerleme sağladığı gösterilmiştir. Fenilalanin kısıtlı diyet ile birlikte sapropterin dihidroklorür grubunun ayarlanmış ortalama fenilalanin toleransı 80,6 mg/kg/gün'dü ve yalnızca diyetle bağı fenilalanin tedavi grubunun ortalama fenilalanin toleransından (50,1 mg/kg/gün) istatistiksel olarak belirgin ölçüde yüksekti. Klinik araştırma uzatma süresi esnasında, hastalar, bir fenilalanin kısıtlı diyetle birlikte sapropterin dihidroklorür tedavisi sırasında diyetle bağı fenilalanin toleransını korumuşlardır ve bu, hastalara 3,5 yılı aşkın bir süre boyunca fayda sağlamıştır.

İkinci çalışma ise, çalışma başlangıcında 7 yaşı altında olan FKÜ'lü çocuk hastalarda fenilalanin kısıtlı diyet ile birlikte 20 mg/kg/gün sapropterin dihidroklorürün nörokognitif fonksiyonunun korunması üzerindeki güvenliğı ve etkisini değerlendirmek için hazırlanmış çok merkezli, kontrolsüz ve açık uçlu bir çalışmadır. Çalışmanın 1. bölümünde (4 hafta) hastaların sapropterin dihidroklorüre verdiği yanıt değerlendirilmiştir; çalışmanın 2. bölümünde ise (en fazla 7 yıl takip) yaşa uygun ölçülerle nörokognitif fonksiyonu değerlendirilmiştir ve sapropterin dihidroklorüre yanıt veren hastalarda bunun uzun dönem güvenliğı izlenmiştir. Önceden nörokognitif bozukluğu (IQ < 80) olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Bölüm 1'e 95 hasta, bölüm 2'ye ise 65 hasta dahil olmuştur; bunların 49'u (%75), 7 yaşında Tam Ölçekli IQ (FSIQ) verileri sağlayan 27 (%42) hasta ile çalışmayı tamamlamışlardır.

Diyet Kontrol Ortalama İndeksleri, tüm yaş grupları için tüm zaman noktalarında 133 µmol/L ve 375 µmol/L kan fenilalanin arasında sağlanmıştır. Başlangıçta, ortalama Bayley-III skoru (102, SD = 9,1, n = 26), WPPSI-III skoru (98,8-100,4, SD = 14,0-15,4, n = 59) ve WISC-IV skoru (113, SD = 9,8, n = 4) normatif popölasyon için ortalama aralık içerisindeydiler.

En az iki FSIQ değerlendirmesi bulunan 62 hasta arasında, ortalama 2 yıllık bir süre boyunca ortalama değişimin %95 alt sınır güven aralığı, klinik olarak beklenen ± 5 puan varyasyonu dahilinde -1,6 puandır. Çalışma başlangıcında 7 yaşımdan küçük olan çocuklarda ortalama 6,5 yıl boyunca sapropterin dihidroklorürün uzun süreli kullanımında ekstra bir advers olay tespit edilmemiştir.

BH4 eksikliği olan 4 yaş altındaki hastalarda aynı etkin maddenin (sapropterin) başka bir formülasyonunun ya da ruhsatlandırılmamış BH4 preparatının kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma yürütölmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sapropterinin ağızdan alınması ardından emilir ve en yüksek plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) açlık durumunda 3-4 saatte ulaşılır. Sapropterinin emilim hızı ve miktarı gıdalardan etkilenir. Sapropterinin emilimi yağlı ve kalorili yemek sonrasında açlık durumuna göre daha yüksektir; alındıktan 4-5 saat sonra elde edilen ortalama en yüksek kan konsantrasyonu % 40-85 daha yüksektir.

İnsanlarda ağızdan alınması ardından mutlak biyoyararlanımı ya da biyoyararlanımı bilinmemektedir.

Dağılım:

Klinik dışı çalışmalarda, total ve azalmış biopterin konsantrasyonu ile değerlendirildiğinde sapropterin esas olarak böbrekler, adrenal bezler ve karaciğere dağılmıştır. Sıçanlarda intravenöz olarak verilmiş radyolojik olarak işaretlenmiş sapropterinin fetüse geçtiğı saptanmıştır. Sıçanlarda intravenöz uygulanan biopterinin süte geçtiğı gösterilmiştir. Sıçanlarda oral 10mg mg/kg dozda uygulanan sapropterin dihidroklorür ile fetüs ya da sütte total biopterin konsantrasyonunda artış gözlenmemiştir.

Biyotransformasyon:

Sapropterin dihidroklorür esas olarak karaciğerde dihidrobiopterin ve biopterine metabolize olur. Sapropterin dihidroklorür doğal olarak bulunan 6R-tetrahidrobiopterinin sentetik türevi olduğundan 6R-BH4 yenilenen döngüsünü de içermek üzere aynı metabolizmaya sahip olması beklenebilir.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulama ardından sıçanlarda sapropterin dihidroklorür esas olarak idrardan atılır. Oral uygulama sonrasında esas olarak feçesten atılırken, az bir kısmı idrarla atılır.

Popülasyon farmakokinetiği:

Doğumdan 49 yaşına kadar olan hastaları içeren sapropterinin popülasyon farmakokinetiği, vücut ağırlığının, klirens ve dağılım hacmini büyük ölçüde etkileyen tek değişken olduğunu göstermiştir.

İlaç Etkileşimleri:

In-vitro çalışmalar

In-vitro sapropterin, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A4/5'i inhibe etmemiş ve CYP1A2, 2B6 veya 3A4/5'i indüklememiştir.

In-vitro çalışmaya dayanarak, sapropterin hidroklorürün p-glikoproteini (P-gp) ve gutta meme kanserine dirençli proteini (BCRP) terapötik dozlarda inhibe etme potansiyeli vardır. BCRP'yi inhibe etmek için sapropterin hidroklorürün P-gp'den daha yüksek bir bağırsak konsantrasyonuna ihtiyaç duyulur, çünkü BCRP (IC₅₀ = 267 mikrometre) için bağırsaktaki inhibe edici potansiyel P-gp'den (IC₅₀ = 158 mikrometre) düşüktür.

In-vivo çalışmalar

Sağlıklı gönüllülerde, tek bir sapropterin hidroklorür dozunun 20 mg/kg'lık maksimum terapötik dozda uygulanması, birlikte uygulanan tek bir digoksin dozunun (P-gp substratı) farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır. *In-vitro* ve *in-vivo* sonuçlara dayanarak, sapropterin hidroklorürün birlikte uygulanması, BCRP'nin substratları olan ilaçlara sistemik maruziyeti artırması pek mümkün görünmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel güvenlik farmakoloji çalışmaları (MSS, solunum, KVS, genitoüriner) ve üreme toksisitesi çalışmaları temelinde klinik öncesi veriler insanlar için özel bir risk ortaya çıkarmamıştır.

Kronik oral sapropterin dihidroklorür uygulamasında, insanlarda önerilen en yüksek dozda veya biraz üzerindeki dozda sıçanlarda renal mikroskobik morfoloji değişikliklerinin (toplayıcı tüplerde bazofili) sıklıklarında artış gözlenmiştir.

Sapropterin dihidroklorür bakteri hücrelerinde hafif düzeyde mutajeniktir ve Çin hamster akciğer ve over hücrelerinde kromozom kırılmalarında artış saptanmıştır. Bununla birlikte, sapropterinin *in-vitro* insan lenfosit ve *in-vivo* mikronükleus fare testinde genotoksik olduğu gösterilmemiştir.

Farelerde oral 250 mg/kg/gün dozda (insanda terapötik doz aralığının 12,5 – 50 katı) yürütülen oral karsinogenesis çalışmasında tümörojenik aktivite gözlenmemiştir.

Güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında emezis gözlenmiştir. Emezin sapropterin içeren çözeltinin pH değeri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

İnsanlarda beden yüzey alanına bağılı olarak önerilen en yüksek dozun 3-10 katında sıçan ve tavşanlarda teratojenik aktivite kanıtı saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

Potasyum sitrat (E332)

Sükraloz (E955)

Askorbik asit (E300)

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altında oda sıcaklığında saklayınız.

Kullanım öncesi hazırlanan çözelti 30 dakika içerisinde tüketilmelidir. 30 dakika içerisinde tüketilmeyen çözeltiler atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FENTERİN, karton kutu içerisinde 3 katmanlı (PET / Alüminyum / LDPE) folyo saşeler içerisinde sunulmaktadır. Her kutuda 30 adet saşe bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel : (0282) 675 14 04

Faks : (0282) 675 04 05

e-mail : info@polifarma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2025/313

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.07.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ